

001150147

WPI Acc No: 1974-23891V/197413

Benzimidazoles prepn, from corresp thiols - useful as antihistaminics

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49013172	A	19740205			197413	B
JP 80029992	B	19800807			198036	

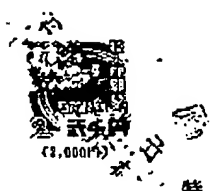
Priority Applications (No Type Date): JP 7255483 A 19720603

Abstract (Basic). JP 49013172 A

The title cpds. (I) are prepd. by treating corresponding thiols (II), with ZANR2R3, where R1 = R(CH2)n, RCH(OH)-(CH2)m, or RCO(CH2)m, R = opt. substd. aromatic hydrocarbonyl, n = 1-2, m = 0-1, a = 1-4, Y = H, halogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, polyhaloalkyl, or NO2, R2,3 = H, lower alkyl, alkenyl, aralkyl, nuclear substituted aralkyl, NR2R3, may be satd. heterocyclic ring, A = C6 alkylene, Z = acid residue. In an example, 48g (II) (R1 = PhCH2 Y = H) in C6H6 was stirred with 9.6 g 50% NaOH, the mixt. refluxed 3 hr. with 23.7 g Me2N(CH2)2Cl.HCl in C6H6, and the product treated with Na2CO3 to give 63 g (I) (R1 = PhCH2, Y = H, R2,3 = Me, A = (CH2)2).

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; C07D-213/00; C07D-235/28; C07D-401/06; C07D-405/06; C07D-409/06



10

# ⑨ 日本国特許庁 公開特許公報

特許 (1) 許 願 { 特許法第18条九款(1)の  
規定による特許出願 }

昭和 47 年 6 月 3 日

特許庁長官 井 土 歳 久 殿

1. 発明の名称  
シンキ  
新規ベンズイミダゾール誘導体の製造

1' 特許請求の範囲に記載された発明の要旨

2. 発明者  
ナカシマシズオ  
住所 大分県中津市大字島田字青原 455-3  
氏名 長 谷 川 元 (ほか 1 名)

3. 特許出願人  
住所 大阪府東区平野町3丁目55番地  
名 称 吉 富 製 薬 株 式 会 社  
(87日) 代表者 不 破 泰

4. 代理人 甲 541 (住所 大阪府東区平野町3丁目55番地)  
住所 大阪府東区平野町3丁目55番地  
吉 富 製 薬 株 式 会 社 内  
氏 名 弁護士(8630) 高 宮 敏 勝

5. 添付書類の目録  
(1) 明 細 書 1 通  
(2) 発 明 書 1 通  
(3) 特許請求の範囲 1 通

方式 第 2 号 47 05548

⑪特開昭 49 - 13172

⑬公開日 昭49.(1974) 2. 5

⑭特願昭 47-55483

⑯出願日 昭47.(1972) 6. 3

審査請求 未請求 (金5頁)

庁内整理番号 ⑫日本分類

6855 44	16 E363
7306 44	16 E431
6224 44	30 B4

明 細 書

1. 発明の名称  
新規ベンズイミダゾール誘導体の製造

2. 特許請求の範囲

(a) 一般式

(式中の R<sup>1</sup> は R-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, R-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または R-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (R は炭基置換基を有していてもよい芳香族炭化水素残基または、芳香族酸素置換基を、n は 1~2 を、m は 0~1 を示す。) で表わされる基を、a は 1~4 の整数を、a 個の Y は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシル、ヘロ低級アルキル、ポリヘロ低級アルキル、ニトロ基を示す。)

で表わされる化合物と一般式

$$R-A-R(R^2)(R^3)$$

(式中の R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一または異なる本素、低級アルキル、低級アルケニル、炭基置換基を有していてもよいアルキルを示し、また R(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) は飽和異環系を形成することもある。A は炭素数 6 個までのアルケレンを、R は活性エステルの置換基を示す。)

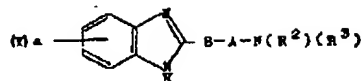
で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式

(式中の (Ia)、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A は前記のものと同義である。)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはそ

の塩の製造法。

(2) 一般式

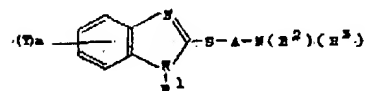


〔式中の $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル、炭化置換基を有していてもよいアラルキルを示し、また $N(R^2)(R^3)$ は飽和異項環を形成することもある。Aは炭素数6個までのアルキレンを、 $\alpha$ は1~4の整数を、 $\alpha$ 個のYは各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基を示す。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の $R^1$ は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_n-$ または $R-CO(CH_2)_n-$ 〔Rはハロゲン(F、Cl、Br等)、低級アルキル(メチル、エチル、プロピル等)、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、アルキレンジオキソ(メチレンジオキソ等)、ニトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素残基(フェニル、ナフチル等)または芳香族酸素環残基(フリル、チエニル、ピリドル等)を、nは1~2を、 $\alpha$ は0~1を示す。〕



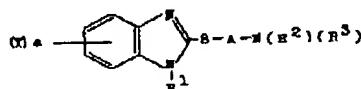
〔I〕

〔式中の $R^1$ は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_n-$ または $R-CO(CH_2)_n-$ 〔Rはハロゲン(F、Cl、Br等)、低級アルキル(メチル、エチル、プロピル等)、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、アルキレンジオキソ(メチレンジオキソ等)、ニトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素残基(フェニル、ナフチル等)または芳香族酸素環残基(フリル、チエニル、ピリドル等)を、nは1~2を、 $\alpha$ は0~1を示す。〕で表わされる基を、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル(ビニル、アリル等)、炭化置換基(ハロゲン、低級アル

特開 昭49-13172(2)

または $R-CO(CH_2)_n-$ 〔Rは炭化置換基を有していてもよい芳香族炭化水素残基または芳香族酸素環残基を、nは1~2を、 $\alpha$ は0~1を示す。〕で表わされる基を、 $\alpha$ は活性エステル残基を示す。〕

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



〔式中の(M)、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Aは前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基等)を有していてもよいアラルキルを示し、また $N(R^2)(R^3)$ は飽和異項環(ピロリジン、ピペリジン、ピペコリン、モルホリン、ナオモルホリン、ピペラジン、メチルピペラジン、ヒドロキシエチルピペラジン、ホモピペラジン等)を形成することもある。Aは炭素数6個までのアルキレン(エチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等)を、 $\alpha$ は1~4の整数を、 $\alpha$ 個のYは各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル(トリアルオロメチル等)、ニトロ基を示す。〕

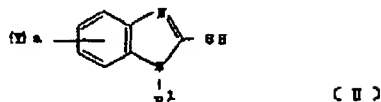
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩(無機酸塩、有機酸塩、第4級アンモニウム塩)の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合

物は次の1方法によつて製造できる。

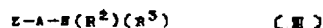
方法①

一般式



〔式中の $R^1$ 、(Xa)は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式

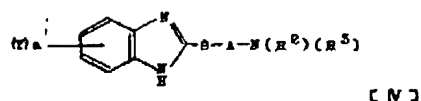


〔式中のA、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記のものと同様であり、Eは活性エステルの酸残基(ハロゲン、フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ、ノチルスルホニルオキシ等)を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させる。

方法②

一般式



〔式中の $R^2$ 、 $R^3$ 、A、(Xa)は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の $R^1$ 、Zは前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物とを反応させる。反応は不純

性溶媒中(ベンゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アルコール、水およびそれらの混合物等)、一般に室温ないし溶媒の沸点の間で行なわれるが、好ましくは50〜100℃である。また必要に応じて触媒(水酸化アルカリ、アルカリアルコキシイ

ド、炭酸アルカリ、有機アミン、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド等)の存在下に行なうこともでき、特に方法②の反応ではこれは必須である。

一般式〔I〕で表わされる化合物は所望により、

習法に従つて塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、シムウ酸塩、マレイン酸塩、ピクリン酸塩等の有機酸塩あるいは何れ級アンモニウム塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は新規であり、強力な抗ヒスタミン作用を有し医薬として有用である。ちなみに、本発明化合物の類似化合物として一般式〔I〕の $R^1$ が低級アルキル、アミノアルキルであるような化合物は公知であるが、その薬理作用については詳しく知られていない。本発明者等はこの公知化合物についても薬理試験を行なつたが顯著な抗ヒスタミン作用はみられな

かつた。

以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1

1-ベンジル-2-ノルカブトベンズイミダゾール48gをベンゼン100mlに溶解させ、これに50%水酸化ナトリウム9.6gを加えて攪拌すると吹立ち、カス状になる。これにジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩11.7gをベンゼン100mlに懸濁させた液を加えて3時間攪拌する。白色カス状物は徐々に溶解し、赤褐色溶液になる。これをろ過、洗液が中性になるまで水洗し、希塩酸で抽出する。(塩酸溶液は茶色を示す。)抽出液を炭酸カリで弱アルカリ性になると抽出物が分離するのでこれをクロロホルムで抽出する。この抽出液を蒸留で乾燥後、濃縮すれば1-ベンジル

1-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズ  
イミダゾール1.43gが赤色結晶として得ら  
れる。  
これを塩酸塩にした後エタノールから再結すれば  
融点197~198度の1-ベンジル-2-(2-  
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ  
ール・2塩酸塩が白色結晶として得られる。

## 実施例 2

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾ  
ール1.2gを95%エタノールに溶解させた後に  
水酸化ナトリウム4.7gを加えると発熱し、濃赤色  
溶液になる。これにジベンジルアミノエチルクロ  
ライド塩酸塩17.8gを50%エタノール100  
ccに溶かし、この溶液を加え7時間還流下に攪拌する。  
冷却後、析出する結晶を採取し、水洗後エタノール  
から再結すれば融点94~98度の1-ベンジル  
-2-(2-ベンジルアミノエチルチオ)ベンズ

ール・2塩酸塩が白色結晶として得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。

- ④ 1-ベンジル-2-(2-ジエチルアミノエ  
チルチオ)-5-トリフルオロメチルベンズイミ  
ダゾール・マレイン酸塩 融点147~148度  
⑤ 1-フルフリル-2-(2-ジメチルアミノ  
エチルチオ)ベンズイミダゾール・塩酸塩 融点  
166~170度  
⑥ 1-アエチル-2-(2-ジメチルアミノ  
エチルチオ)ベンズイミダゾール 融点140~  
143度  
⑦ 1-(2-ビリジリルチル)-2-(2-ジ  
メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・  
塩酸塩、融点119~120度  
⑧ 1-(2-ビラジリルチル)-2-(2-ジ  
メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・

イミダゾール1.43gが白色針状結晶として得ら  
れる。

## 実施例 3

2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズ  
イミダゾール1.22gを無水ジオキサン70ccに  
溶解し、これに50%水酸化ナトリウム2.9gを  
加えて6時間加熱する。ついで4-クロロベンジ  
ルクロライド14.9gのトルエン溶液を加えて1  
00度で8時間還流する。冷却、不溶物を除き残  
液を完全蒸餾する。残留する結晶物をベンゼンに  
溶かし、希水酸化ナトリウム溶液で洗滌、ついで  
水で洗った後、希塩酸で抽出する。以下実施例1  
と同様に処理し、得られる塩酸塩を活性炭処理し  
た後イソプロピルアルコールから再結すれば融点  
162度の1-(4-クロロベンジル)-2-(2-  
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ

ール・2塩酸塩 融点126~128度

- ⑨ 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-  
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ  
ール・1/2塩酸塩・1/2水和物 融点137~  
138度  
⑩ 1-(2-チニル)-2-(2-ジメチルア  
ミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩  
・1/2水和物、(吸湿性) 融点89~92度  
⑪ 1-アエチル-2-(2-ジメチルアミノ  
エチルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩 融  
点169度  
⑫ 1-ベンジル-2-(2-メチルアミノエチ  
ルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・1/2  
水和物、(吸湿性) 融点166~169度  
⑬ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエ  
チルチオ)ベンズイミダゾール・メトローグイド

特許 1111

特許 昭49-13172 (5)

4. 前記以外の発明者

代理人 外題士 高宮敏 郎

住所 福岡県 福岡市 東区 大字 1316

氏名 田 中 実 郎

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**